

Parte V - Complexo produtivo da saúde no Brasil: a experiência das instituições

18 - Desenvolvimento e Produção de Vacinas no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fiocruz

Akira Homma
Maria da Luz Fernandes Leal
Mario Santos Moreira
Fernando de Oliveira Pina
Rosiceli Barreto G. Baetas
Ana Paula Brum Pizarro
Artur Roberto Couto

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

HOMMA, A., LEAL, M.L.F., MOREIRA, M.S., PINA, F.O., RAETAS, R.B.G., PIZARRO, A.P.B., and COUTO, A.R. Desenvolvimento e Produção de Vacinas no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fiocruz. In: BUSS, P.M., TEMPORÃO, J.G., and CARVALHEIRO, J.R., orgs. *Vacinas, soros e imunizações no Brasil* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2005, pp. 349-378. ISBN: 978-85-7541-606-8. Available from: doi: [10.7476/9788575416068.0019](https://doi.org/10.7476/9788575416068.0019). Also available in ePUB from: <http://books.scielo.org/id/wmw76/epub/buss-9788575416068.epub>.



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International license](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença [Creative Commons Atribuição 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia [Creative Commons Reconocimiento 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Desenvolvimento e Produção de Vacinas no Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fiocruz

Akira Homma
Maria da Luz Fernandes Leal
Mario Santos Moreira
Fernando de Oliveira Pina
Rosiceli Barreto G. Baetas
Ana Paula Brum Pizarro
Artur Roberto Couto

INTRODUÇÃO

Este trabalho tem por objetivo apresentar o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos) da Fundação Oswaldo Cruz, desde sua criação até o presente. São discutidas as motivações para sua criação, as estratégias adotadas no fortalecimento de sua capacitação tecnológica para atender às novas demandas de saúde pública dentro de um contexto de mudanças epidemiológicas e tecnológicas nacionais e internacionais, a trajetória de sua inserção no Sistema Único de Saúde (SUS), os desafios mais complexos enfrentados e os principais resultados alcançados.

A primeira seção apresenta um breve histórico da criação de Bio-Manguinhos. A seguir são considerados os marcos da capacidade de aperfeiçoamento e de incorporação de novas vacinas de Bio-Manguinhos à sua linha de produtos. A terceira seção traz as bases da concepção do atual Complexo Tecnológico de Vacinas. A quarta mostra como Bio-Manguinhos vem enfrentando os desafios decorrentes das novas bases paradigmáticas no campo das vacinas. As duas últimas seções apresentam os principais resultados alcançados, expressos em vacinas entregues, desde 1987, ao Programa Nacional de Imunização, e em diversos outros indicadores relativos aos últimos sete anos.

BREVE HISTÓRICO

A origem de Bio-Manguinhos se confunde com a história de combate a epidemias de grande impacto para a saúde pública brasileira e com o reconhecimento, por parte das instâncias governamentais, da necessidade de criar e fortalecer a produção de vacinas no país.

Em julho de 1900, foi criado o Instituto Soroterápico Federal, como instituição do governo federal, com funções de desenvolver e produzir soros e vacinas requeridas para combater e controlar as epidemias, como a peste bubônica, febre amarela, varíola e outras que grassavam na cidade do Rio de Janeiro. Em março de 1908, foi transformado em Instituto Oswaldo Cruz e em 22 de maio de 1970 recebeu a denominação atual de Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), incorporando na sua estrutura o Instituto Oswaldo Cruz e outras instituições, como o Instituto Nacional de Endemias Rurais, o Instituto de Leprologia, o Instituto Fernandes Figueira e a Escola Nacional de Saúde Pública (Azevedo, 2000).

Até a década de 50, o Instituto Oswaldo Cruz produzia dezenas de diferentes vacinas e soros, inclusive para uso veterinário. Os recursos obtidos da venda desses produtos eram investidos em novos laboratórios, no financiamento de pesquisas de novos imunobiológicos, na modernização de laboratórios, na aquisição de novos equipamentos, em pagamento de pessoal e em outras atividades relacionadas. Nas décadas seguintes, por razões de ordem política interna e governamental, diminuiu o foco dessas atividades, resultando em gradativa obsolescência tecnológica (Benchimol, 2001a).

Nos anos iniciais da década de 70, ainda teve importante papel na produção da vacina contra a varíola, mas, com a erradicação desta virose, tal atividade também deixou de existir e a produção ficou reduzida a apenas um produto importante: a vacina contra a febre amarela. Mesmo esta vacina tinha grandes limitantes tecnológicos, de produção em escala e apresentação; sua produção continuou apenas porque recebia o apoio logístico da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas), que financiava a aquisição de pequenos equipamentos e complementava os salários dos pesquisadores envolvidos na produção da vacina.

A grande epidemia de meningite meningocócica de sorogrupos A e C, na década de 70, causou centenas de mortes e encontrou o país completamente despreparado para enfrentar essa dramática situação. Para o suprimento da vacina contra a doença, o governo brasileiro buscou o Instituto Mérieux na França, que produziu, em operação emergencial, 80 milhões de doses, utilizadas para vacinação em massa da população brasileira.

Ocorre, então, a decisão do governo federal de fortalecer a capacitação tecnológica nacional de produção de imunobiológicos essenciais e estratégicos para a saúde pública, com instalações apropriadas e incorporação de tecnologias contemporâneas. Nesse contexto, cria-se, em 4 de maio de 1976, pela Norma Regulamentar 02/76 do presidente da Fundação Oswaldo Cruz, o Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos (Bio-Manguinhos), que incorpora as atividades tecnológicas desenvolvidas até então pelo Insti-

tuto Oswaldo Cruz, herdando, portanto, as funções e atividades do antigo Instituto Soroterápico Federal.

As atividades assumidas por Bio-Manguinhos não estavam estruturadas como unidade de produção; eram executadas por pesquisadores que, com tecnologias obsoletas, sem condições adequadas de trabalho, sem apoio institucional e de forma artesanal, davam o melhor de si para produzirem as vacinas contra febre tifóide, cólera, antígeno *pertussis* e toxóides diftérico e tetânico. A produção da vacina contra a febre amarela era a única a dispor de uma planta planejada e dedicada para a finalidade. No entanto, as instalações não atendiam às normas internacionais que já norteavam as atividades nessa área, as metodologias de produção eram ultrapassadas, a apresentação da vacina era incompatível com a necessidade do campo e a capacidade de produção, limitada.

A EVOLUÇÃO DA CAPACITAÇÃO TECNOLÓGICA: MARCOS PRINCIPAIS

Nesta seção são apresentados os principais marcos do processo de capacitação tecnológica de Bio-Manguinhos, as decisões estratégicas tomadas, os acordos de transferência de tecnologia firmados e os desenvolvimentos endógenos realizados.

Alguns princípios básicos nortearam o processo de capacitação tecnológica de Bio-Manguinhos na nova fase:

- ▶ adoção de tecnologia de ponta em todas as atividades produtivas; em decorrência, Bio-Manguinhos deixou de produzir os toxóides diftérico e tetânico, antígeno *pertussis* e as vacinas contra cólera, febre tifóide e gripe;
- ▶ busca da qualidade e consistência de produção, objetivando conquistar o usuário e as autoridades competentes pela garantia da qualidade de vacinas produzidas e oferecidas à população;
- ▶ busca de escala de produção, com a finalidade de diminuir seus custos, atender a demanda nacional e aumentar a competitividade de seus produtos quando comparados com os importados;
- ▶ estabelecimento da confiabilidade, produzindo e disponibilizando as vacinas comprometidas de forma oportuna e cumprindo com a programação previamente estabelecida com o Ministério da Saúde (MS);
- ▶ organização de atividades de desenvolvimento tecnológico com vistas à melhoria de qualidade das vacinas existentes e ao desenvolvimento de novos imunobiológicos.

As primeiras vacinas de nova geração: contra meningite meningocócica, sorogrupos A e C; sarampo e poliomielite

Demarcado pelos princípios supracitados, Bio-Manguinhos foi se estruturando e se organizando para atender de forma conseqüente os seus compromissos com o Programa Nacional de Imunizações (PNI) (Temporão, 2003).

Em 1976, foi instalada a planta-piloto da vacina contra meningite meningocócica, sorogrupos A e C, graças a um acordo de cooperação técnica firmado com o Instituto Mérieux. Pela primeira vez no Brasil, uma subunidade de cápsula bacteriana (polissa-

carídeos) para uso humano era produzida em biorreatores, o que ocorreu como resultado da negociação envolvendo o fornecimento de 80 milhões de doses dessa vacina ao Brasil por ocasião da epidemia de meningite.

Em 1980, o Instituto absorveu as tecnologias de produção das vacinas contra o sarampo e poliomielite, transferidas pelo Laboratório Biken, da Universidade de Osaka, e pelo Japan Institute of Polyomielites Research, no âmbito do Acordo de Cooperação Técnica Brasil-Japão. Este acordo permitiu que Bio-Manguinhos realizasse treinamento especializado de seus profissionais nesses laboratórios, elevando substantivamente o nível de conhecimento tecnológico e de produção. Pela primeira vez no país, uma vacina viral para uso humano – a vacina contra o sarampo – era produzida em cultura de tecidos, em escala industrial.

Em relação à vacina contra poliomielite oral de vírus vivos atenuados, sustentado em estudos de custo-benefício, foi decidido, ainda em meados da década de 80, que não seria implementado todo o ciclo de produção, limitando-se as atividades à formulação, envase e controle de qualidade do produto final, a partir de concentrado viral importado.

A existência dessa atividade em Bio-Manguinhos possibilitou importantes resultados para o país, com o desenvolvimento de uma nova formulação da vacina contra poliomielite. Por solicitação do MS, em virtude da ocorrência de vários casos da doença no Nordeste brasileiro numa população com alta cobertura vacinal, foi desenvolvida uma nova formulação, contendo o componente tipo 3 da vacina, com potência viral aumentada. A nova formulação mostrou ser altamente eficaz e possibilitou o controle da virose, seguido da sua erradicação, no país: o último caso de poliomielite determinado por vírus selvagem ocorreu em 19 de março de 1989, no município de Sousa, na Paraíba (Schtmayr et al., 2002). A Opas adotou essa nova formulação para todos os países das Américas e, com a estratégia de vacinação em massa, conseguiu erradicar a virose da região. O último caso de poliomielite ocorreu no Peru em 22 de agosto de 1991 (Schtmayr et al., 2002; Patriarca et al., 1988). Mais recentemente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomendou o uso dessa formulação para todos os países tropicais, contribuindo para erradicação global dessa virose, inicialmente programada para o ano 2005. No entanto, a OMS vem encontrando grandes dificuldades na implementação e manutenção de altas coberturas em alguns países da África (sobretudo Nigéria), o que ainda determina centenas de casos de poliomielite. Essas dificuldades, por sua vez, permitem a exportação de vírus selvagem para países vizinhos e até para Ásia, como é o caso da epidemia de poliomielite que está ocorrendo na Indonésia. Este fato determinou a postergação da erradicação global da poliomielite pela OMS para 2007.

Além disso, a existência dessa atividade permitiu que Bio-Manguinhos atendesse as necessidades do PNI nos anos 2001 e 2002, quando houve um grande déficit dessa vacina no mercado internacional, causado pela entrada da Iniciativa Global de Vacinas e Imunização (GAVI) no mercado internacional, comprando vacinas para os países considerados mais pobres do mundo.

As novas vacinas: contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), tetravalente bacteriana combinada e tríplice viral

Em 1998, foi estabelecido um acordo de transferência tecnológica de ponta com o laboratório GlaxoSmithKline (GSK) para a produção nacional da vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). A nacionalização de todo o ciclo de produção dessa vacina deverá ocorrer em 2005, quando também serão realizados estudos clínicos de campo para verificar a qualidade da vacina produzida em Bio-Manguinhos, em comparação com a vacina produzida a partir de concentrado importado da GSK. A tecnologia utilizada é considerada a mais contemporânea para vacinas desse tipo e inclui operações complexas, envolvendo reações químicas de conjugação do polissacarídeo do Hib com uma proteína, no caso o toxóide tetânico altamente purificado, resultando em um aumento da capacidade imunogênica da vacina. De 1999 a 2001, o PNI utilizou essa vacina de forma monovalente e, em 2002, passou a adquirir a vacina combinada tetravalente (DTP+ Hib) desenvolvida por Bio-Manguinhos em conjunto com o Instituto Butantan, representando um marco no esforço cooperativo entre os dois laboratórios públicos brasileiros na busca de vacinas mais avançadas e requeridas pelo PNI. Em uma única operação, a criança é protegida contra quatro doenças imunopreveníveis.

Em novembro de 2003, foi negociado e assinado um novo acordo de transferência de tecnologia com a GSK para incorporação da tecnologia de produção da vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola), a única do calendário básico de imunização ainda importada. Deve ser acrescentado que, por solicitação do MS, a cepa de caxumba é uma derivada da cepa Jeryl Lynn, considerada a melhor cepa vacinal de caxumba por apresentar a menor taxa de reação adversa e alta imunogenicidade.

Aperfeiçoamento e desenvolvimento de vacinas: vacina contra febre amarela e as vacinas contra meningite meningocócica

As atividades de desenvolvimento tecnológico também vêm sendo fortalecidas ao longo dos anos. No Anexo 1, estão relacionados os vários projetos de inovação incremental realizados em Bio-Manguinhos, responsáveis pelos diversos aperfeiçoamentos tecnológicos em produtos e processos de produção de vacinas produzidas no Instituto. A vacina contra a febre amarela, por exemplo, sofreu inovação incremental nos seguintes aspectos: 1) aperfeiçoamento da termoestabilidade; 2) utilização de melhores insumos, como ovos *specific pathogen free* (SPF); 3) melhoria de processos e de rendimento de produção; 4) modificação da apresentação existente – de ampolas de 200 doses para apresentação de 50 doses e, finalmente, apresentação atual de cinco doses; 5) aumento da capacidade de produção de produto intermediário e do produto final – de 8-10 milhões em apresentação de 200 doses, para 100 milhões de doses do produto intermediário e 40-50 milhões de doses em cinco doses.

A quinta apresentação passou a ser produzida nos últimos três anos, o que permitiu a redução significativa do desperdício de vacinas no campo. Além disso, melhorou a qualidade da vacina, pois, com menor número de doses, esta, depois de reconstituída, é

utilizada em tempo mais curto e há menor número de perfurações na rolha do frasco do produto, diminuindo a possibilidade de contaminação bacteriana.

Novas iniciativas em inovação tecnológica de vacinas

Vários projetos de desenvolvimento de vacinas estão sendo implementados em Bio-Manguinhos:

- ▶ Vacina contra meningite meningocócica, sorogrupo B, em conjunto com o Instituto Adolfo Lutz e o Instituto Butantan; encontra-se em fase final de desenvolvimento.
- ▶ Nova vacina contra meningite meningocócica sorogrupo C, conjugada, também estará pronta para os estudos clínicos de Fase 1 em 2005; a expectativa é de apresentar essas vacinas de forma combinada, com os dois sorogrupos B e C.
- ▶ Nova vacina combinada, a vacina DTP, em parceria com o Instituto Butantan. Formulada com a vacina contra hepatite B, essa vacina tetravalente será utilizada para diluir a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), derivando a vacina pentavalente, ou seja, com uma injeção a criança receberá cinco antígenos protetores. A vacina tetravalente DTP/HBV será produzida pelo Instituto Butantan e a vacina conjugada Hib por Bio-Manguinhos, que terá também a responsabilidade de prepará-las em apresentação única.

No início do mandato da atual presidência da Fundação Oswaldo Cruz (2002), foi criado o Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos para Saúde (PDTIS), definindo a área de vacinas como a primeira a ser desenvolvida. Tendo como plataforma tecnologias recombinantes, o PDTIS vem apoiando financeiramente mais de quatro dezenas de importantes projetos que poderão resultar em novas tecnologias e produtos para Bio-Manguinhos produzir. Além disso, está em fase final de concepção o Centro de Desenvolvimento Tecnológico em Saúde (CDTS), que deverá incorporar as tecnologias mais avançadas para desenvolver novos produtos para a área de saúde.

A multiplicidade e a complexidade envolvendo as atividades de inovação tecnológica de vacinas foram objetos de uma publicação específica (Homma et al., 2003), que chama atenção para a necessidade de o governo federal estabelecer um programa específico para essas ações.

Bio-Manguinhos está também envolvido nas atividades de desenvolvimento e produção de reativos para diagnóstico laboratorial de doenças importantes em saúde pública.

O COMPLEXO TECNOLÓGICO DE VACINAS DE BIO-MANGUINHOS

Nesta seção, são enfocados aspectos relacionados à infra-estrutura laboratorial e de apoio, que atendem às normas de Boas Práticas de Fabricação (BPF) (WHO, 1992; Brasil, 2003), economia de escala, racionalidade operacional e de manutenção técnica, entre outros, que compõem o atual Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV) de Bio-Manguinhos.

Em meados da década de 80, com a crise de suprimento de soros antiofídicos e antitóxicos e de vacinas, gerada pela saída abrupta de uma multinacional do mercado brasileiro, o MS decidiu investir na modernização dos laboratórios públicos produtores de imunobiológicos. Criou, assim, em 1985, o Programa de Auto-Suficiência Nacional de Imunobiológicos (PASNI) (Benchimol, 2001b), o que permitiu dotar o país de um parque produtor moderno e capacitado para atender às demandas de imunobiológicos essenciais aos programas de saúde pública.

Nessa oportunidade, Bio-Manguinhos desenvolveu um Plano Diretor de Desenvolvimento Institucional, integrando os laboratórios de produção com a infra-estrutura de produção industrial, como energia, água gelada e do tipo injetável, vapor comum e limpo, ar comprimido, ar condicionado, de tal forma a racionalizar as operações produtivas e facilitar as atividades operacionais e de manutenção técnica, formando então o Complexo Tecnológico de Vacinas (CTV). Os investimentos iniciais do PASNI foram direcionados para a modernização do atual Centro de Criação de Animais de Laboratório (Cecal) e, em seguida, para a construção de uma parte do CTV, o Centro de Processamento Final (CPFI) e do Centro de Produção de Antígenos Bacterianos (CPAB). Com construção iniciada em 1991, o CPFI teve suas atividades operacionais iniciadas em 1996.

No CPFI (5.250 m²) são realizadas as atividades de formulação, envase e liofilização, produção de diluentes, envase de vacinas líquidas, rotulagem, empacotamento e controle visual do produto final. A central de liofilização é dotada de três liofilizadores industriais (350 kg de gelo cada), capaz de liofilizar em cada operação 77 mil frascos de apresentação de cinco ou 50 doses (por exemplo, febre amarela). Para atividades de formulação, envase e liofilização, dispõe de salas biolimpas, cumprindo com as normas de BPF. Com isso, o CPFI se constitui no maior centro de liofilização de vacinas para uso humano da América Latina.

O CPAB (2.400m²) teve alterado o seu escopo inicial e foi adaptado às novas finalidades. O início de operação ocorreu no segundo semestre de 2004, com a nacionalização de todo o ciclo de produção da vacina conjugada contra *Haemophilus influenzae* tipo B (Hib).

O Centro de Produção de Antígenos Virais (CPAV) está em construção, com previsão de conclusão das obras e instalações até o final de 2005, seguida do processo de validação, que deverá ser concluído em meados de 2006. O CPAV (2.500 m²) foi planejado para atender às normas de BPF e de biossegurança. As vacinas virais produzidas em cultura de tecidos (sarampo, caxumba, rubéola, varicela, hepatite A e outras) serão produzidas neste centro, que tem capacidade nominal para 100 milhões de doses.

Uma outra novidade denominada Centro de Controle e Garantia da Qualidade (CCGQ), completamente independente da área de produção, abrigará essas atividades essenciais, incluindo o laboratório de experimentação animal. Atualmente, tais atividades são desenvolvidas em laboratórios dispersos, sem condições adequadas, sendo difícil melhorar a infra-estrutura ou modernizar as instalações existentes.

Para complementar o CTV, Bio-Manguinhos está desenvolvendo o projeto da planta de protótipos (6.500m²), que apoiará as atividades de desenvolvimento tecnológico

– produção de lotes experimentais de vacina para uso clínico –, as quais exigem instalações laboratoriais que cumpram as normas de BPF. Integrando esta planta, serão organizados os laboratórios de produção de reativos para diagnóstico laboratorial e de biofármacos. Estas duas últimas atividades terão apoio dos laboratórios da planta de protótipos para produção de biomassas, que serão utilizadas para etapas subseqüentes de *downstream*, direcionadas para produção de reativos de diagnóstico laboratorial ou para biofármacos.

É importante ressaltar que um dos grandes entraves existentes na cadeia da inovação tecnológica de vacinas é a inexistência de uma planta-piloto no país, cumprindo com as normas de BPF, para estudar parâmetros de escalonamento de produção, formulação e produção de lotes experimentais de vacinas para uso clínico.

MUDANÇAS ESTRUTURAIS NA INDÚSTRIA E POSICIONAMENTO ESTRATÉGICO ATUAL

A necessidade de mudanças dos paradigmas dos laboratórios públicos produtores de vacinas existentes na América Latina já tinha sido apontada anteriormente (Homma, Di Fabio & De Quadros, 1998). Nesta seção, as novas bases do paradigma da indústria de vacinas são analisadas, assim como seu impacto sobre Bio-Manguinhos. São apresentadas as principais ações empreendidas pelo Instituto para enfrentar esses desafios. A fim de facilitar o entendimento e visualização da complexidade dessas atividades, esses itens estão estruturados de modo a representar as principais áreas organizacionais atuais de Bio-Manguinhos.

Globalmente, os anos recentes são marcados pelo advento de novas bases paradigmáticas da indústria de vacinas, que inclui novas abordagens organizacionais e estruturais, como as fusões e aquisições de empresas e tecnologias, aumentando o oligopólio do setor. Além disso, são enormes os desafios representados pelas inovações tecnológicas contínuas e rápidas, resultantes de grandes investimentos em tecnologia que vêm sendo realizados pelos países desenvolvidos e pelos grandes laboratórios multinacionais. O poder dessas multinacionais é medido mundialmente pelo domínio tecnológico, lançamento anual de produtos de alto valor agregado e a conquista de novos mercados.

Os laboratórios públicos brasileiros produtores de vacinas, diante dessas inovações, também buscam outros caminhos para enfrentar o novo cenário mundial e têm nessa empreitada a parceria do governo federal, que considera estratégico dotar o país com capacitação tecnológica para atender as necessidades básicas no campo da saúde pública. Todavia, o panorama atual é muito mais competitivo: as grandes multinacionais oferecem produtos tecnologicamente mais avançados e de maior qualidade; a sociedade exerce pressão mercadológica, demandando novos produtos. Assim, torna-se cada vez mais difícil o desafio de dar continuidade às atividades produtivas desenvolvidas pelos laboratórios brasileiros nas bases atuais.

A busca pelo equilíbrio econômico da produção depara muitas vezes com contradições, pois, de um lado, para conseguir preços competitivos é necessário ter produção em

escala, o que diminui os altos custos fixos da atividade; de outro lado, a busca incessante pela confiabilidade do produto aumenta os investimentos em garantia de qualidade, incluindo o cumprimento das normas de BPF, o que aumenta o custo de produção.

Portanto, como os paradigmas institucionais vêm se tornando mais exigentes, é necessário profissionalizar as atividades de planejamento estratégico e de gestão de todos os recursos e funções relacionados: recursos humanos, produção, qualidade de produtos, administração, desenvolvimento tecnológico, engenharia e manutenção.

Bio-Manguinhos, nos últimos dez anos, vem dedicando um espaço específico para atualizar, de forma permanente e contínua, a estratégia institucional, a fim de enfrentar os novos desafios tecnológicos, econômicos e mercadológicos gerados globalmente. Limitado pelas legislações específicas do setor público (como a Lei 8.666) e desenvolvendo atividades de produção industrial em um setor fortemente pressionado pela competitividade tecnológica e econômica, tornou-se uma necessidade imperiosa fortalecer não somente a capacidade tecnológica, mas também o planejamento estratégico e as formas de gestão institucional.

Após busca e discussão, novos instrumentos de planejamento estratégico e de gestão adaptados e aplicáveis ao Bio-Manguinhos foram introduzidos, os quais visam a racionalizar as diferentes atividades, focalizar e dar prioridade aos temas centrais, fortalecer as atividades mais vulneráveis, aumentar a produtividade e confiabilidade das atividades desenvolvidas pela instituição.

Com base nesta abordagem, nos últimos anos Bio-Manguinhos vem implementando alguns instrumentos contemporâneos de gestão estratégica e operacional, descritos a seguir:

Planejamento estratégico institucional

A Assessoria de Planejamento, criada em 1994, vinculada diretamente ao diretor do Instituto, tinha como propósito, a curto prazo, lançar as bases do pensamento estratégico como ferramenta de gestão. Foi dada ênfase à articulação entre as atividades orçamentárias, execução, avaliação e planejamento de médio e longo prazo. O modelo clássico de planejamento implantado inicialmente era difícil de ser executado, pois Bio-Manguinhos dependia totalmente de repasses de recursos do orçamento federal, compartilhando do orçamento de toda Fiocruz; além disso, no processo de gestão participativa tinha que lutar pela fatia correspondente com outras unidades técnicas da Fiocruz. Acrescentam-se outras dificuldades de ordem administrativa, pois, sendo a administração centralizada, havia prioridades de demanda que nem sempre contemplavam as necessidades de Bio-Manguinhos. A arrecadação própria como resultado da disponibilização de vacinas ao MS era direcionada pela Fiocruz ao financiamento de programas institucionais de todas as unidades da instituição.

Uma análise da evolução na gestão estratégica em Bio-Manguinhos apontou para a necessidade de implementação de um Planejamento Estratégico Institucional. Vale notar que, apesar de, na prática, as ações estratégicas possuírem aspectos não somente já deliberados, mas também emergentes, um planejamento formal, amplamente discutido,

com a participação de todos os atores, vem trazendo benefícios diversos para a instituição, aliás, procedimento adotado nas grandes corporações industriais e tecnológicas.

Bio-Manguinhos apoiou-se em metodologias consagradas para a institucionalização do pensamento estratégico, como o SWOT, ferramenta de análise do contexto interno e externo; o modelo das cinco forças de Porter (Porter, 1985), para se perceber melhor a inserção do Instituto no setor, e, mais recentemente, um modelo que privilegia a implementação, avaliação e acompanhamento de estratégias, o Balanced Scorecard, de Kaplan (Kaplan, 1996).

O planejamento de Bio-Manguinhos é, então, construído coletivamente por todos os departamentos e, antes de ser encaminhado à presidência da Fiocruz, é chancelado pelo Conselho Superior de Administração (CSA). As atividades desenvolvem-se em várias instâncias, que permitem a participação ativa de todos os gerentes na discussão e definição de prioridades e estratégias institucionais para o atendimento dos compromissos assumidos com o MS, bem como a execução dos projetos de desenvolvimento tecnológico e institucional.

O estatuto da Fiocruz contempla o Congresso Interno como órgão máximo de deliberação e tem a participação de representantes eleitos de todas unidades técnicas da Fundação. Neste fórum, as suas principais linhas estratégicas e políticas são discutidas e traçadas de forma coletiva e participativa, o que vem permitindo amalgamar as várias tendências institucionais, fortalecendo o órgão em torno de alguns princípios básicos, cujo norte é o sistema público fortalecido.

Outros referenciais utilizados, não menos relevantes, são o Programa Plurianual da Fiocruz, proposto pela presidência da instituição e aprovado pelo conselho deliberativo, além dos planos formais de ação do governo federal para a área de saúde, como o Plano Plurianual.

A visão de futuro de Bio-Manguinhos é, portanto, "ter certificações nacionais e internacionais de todos os produtos, desenvolvidos de forma autóctone e por meio de parcerias, um corpo de pessoal permanentemente qualificado, comprometido e motivado"; e está relacionada com a sua missão, definida como "contribuir para a melhoria dos padrões de saúde pública brasileira, através da pesquisa tecnológica e da produção de imunobiológicos capazes de atender à demanda gerada pelo quadro epidemiológico do país" (Brasil, 2001). Essas duas referências foram estabelecidas junto com a comunidade de Bio-Manguinhos e mantêm o norte institucional.

As linhas gerais da metodologia Balanced Scorecard são utilizadas como base para garantir que as estratégias sejam traduzidas em metas que direcionem o comportamento e o desempenho. Os objetivos estratégicos de Bio-Manguinhos são classificados à luz de quatro perspectivas, a saber: cliente; responsabilidade financeira; processos internos; aprendizado, conhecimento e inovação.

O mapa estratégico (Figura 1), que apresenta as macroestratégias institucionais, é o referencial para o alinhamento de toda a instituição. Para cada perspectiva foram defini-

dos temas ou palavras-chave, totalizando 12, que reúnem as questões estratégicas centrais; também em cada perspectiva, foram desenvolvidos indicadores específicos, que são utilizados como instrumentos de avaliação, medição do desempenho e medição dos progressos das estratégias da Instituição.

- ▶ cliente – os temas se referem à garantia da oferta de produtos adequados às necessidades da população, com qualidade, regularidade e melhor relação preço/benefício para o cliente; contempla 11 indicadores;
- ▶ responsabilidade financeira – está relacionada à produtividade e às estratégias de ampliação de receita para garantir a auto-sustentabilidade institucional; contempla cinco indicadores;
- ▶ processos internos – aponta as estratégias para alcançar a excelência operacional e indica a infra-estrutura e tecnologias estratégicas necessárias; contempla 21 indicadores;
- ▶ aprendizado, crescimento e inovação – relaciona-se à motivação dos funcionários, à utilização das habilidades e conhecimentos estratégicos de cada um, necessários para o alcance da visão; contempla nove indicadores.

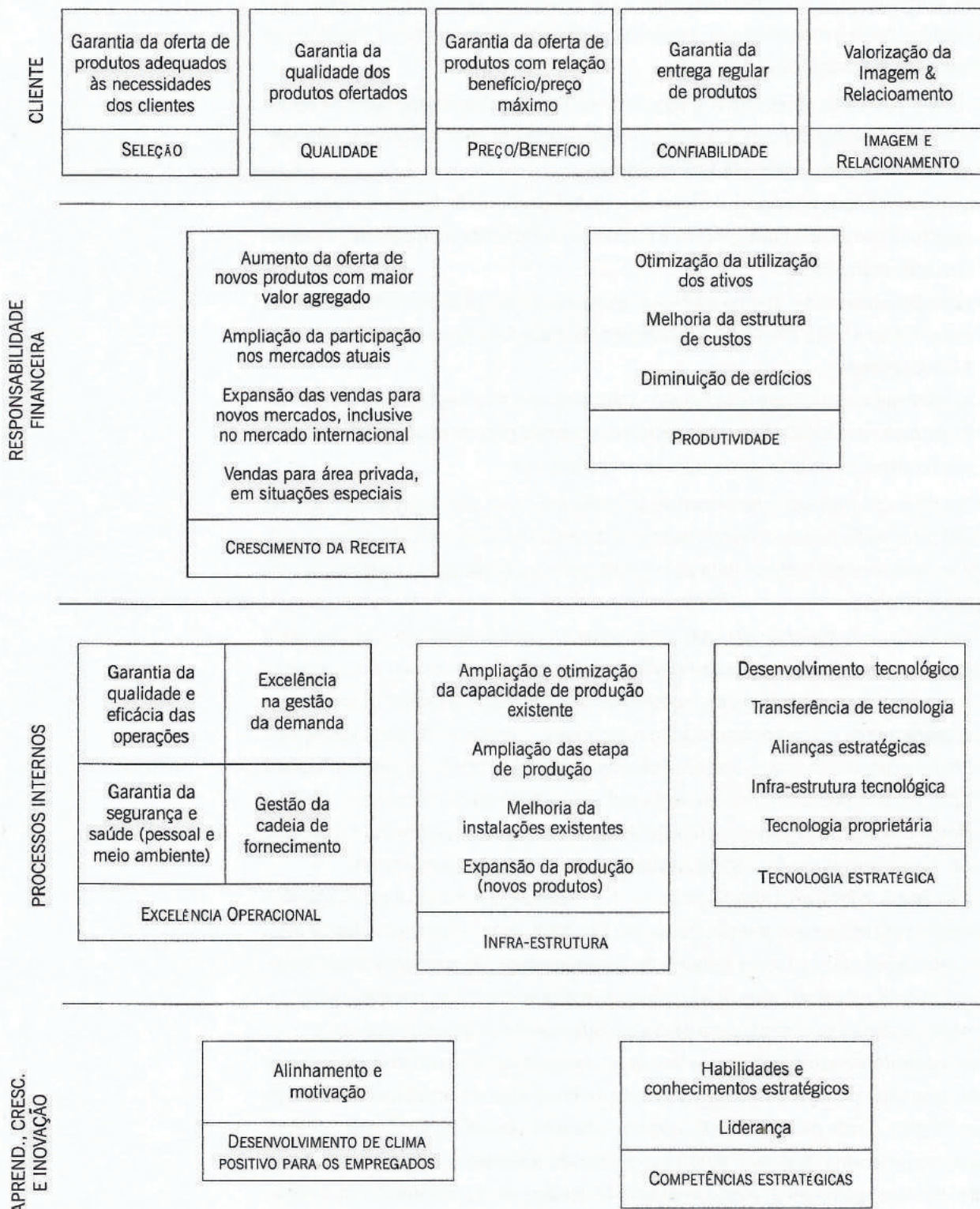
A frequência – trimestral, semestral ou anualmente – com que ocorre a avaliação de cada indicador varia de acordo com a natureza do trabalho desenvolvido. No Anexo 2, são apresentados os indicadores para cada perspectiva, a periodicidade e a fórmula adotada para avaliação.

O trabalho de desdobramento das estratégias foi complementado com um outro instrumento gerencial, organizado e implementado em 2003, para manter alta a motivação dos funcionários: o Programa de Produtividade e Qualidade (Proqual). Este programa preconiza que se alcancem as metas institucionais, compostas de metas estratégicas, globais e departamentais, as quais são desenvolvidas tendo sempre em vista a superação das perspectivas e indicadores estabelecidos no mapa estratégico. Como a meta global e as metas departamentais do Proqual são interdependentes, o interesse para que elas sejam superadas é geral, contando com a contribuição de todos.

Dessa forma, o Proqual é uma ferramenta motivacional, que norteia a premiação dos funcionários para atingir a superação das metas. Em 2003, foram acompanhados 28 indicadores estratégicos, 30 iniciativas globais e 78 departamentais. Os resultados foram considerados altamente satisfatórios para a instituição, que alcançou todas as metas institucionais e departamentais e um clima de motivação dos funcionários altamente positivo.

Bio-Manguinhos também busca se inserir no contexto das políticas governamentais na área de gestão pública e vem participando do Programa de Qualidade de Serviço Público (PQSP), desde o ano de 2003, quando obteve a classificação C, *status* ainda inicial. Esse programa de gestão pública tem foco em resultados e é orientado para o cidadão. Procura acompanhar o estado da arte da gestão com o pensamento contemporâneo sobre excelência em gestão, composto por sete critérios: liderança; estratégias e planos; clientes; informação; pessoas; processos; resultados.

Figura1 – Mapa estratégico de Bio-Manguinhos



Por ser importante para a imagem da instituição, foi definido como meta o reconhecimento de excelência de gestão pública até 2006, e, para a consecução desse objetivo, é necessário buscar a integração e motivação institucional de alto nível.

Gestão administrativa

Dinâmica dos modelos de gestão administrativa adotados em Bio-Manguinhos, com especial ênfase na perspectivas de responsabilidade financeira e processos internos

Os objetivos institucionais e especialmente a natureza dos trabalhos voltados para atividades de desenvolvimento tecnológico e produção industrial vêm determinando uma preocupação contínua de se estruturar e conferir às funções administrativas um espaço próprio especializado que realize uma gestão adequada das atividades finalísticas. Bio-Manguinhos, ao final dos anos 80, já se apresentava como a unidade técnica mais descentralizada da Fiocruz, autônoma nas atividades de compras, finanças e administração de pessoal. Este avanço rumo à autonomia das atividades administrativas, no entanto, ocorreu marcado por rígidos limites, por um lado, em virtude do contexto político-institucional da Fiocruz, que privilegiava a homogeneidade dos arranjos estruturais e administrativos de suas unidades técnico-científicas, independentemente das suas peculiaridades e requerimentos; por outro, fortemente regulamentado pelas regras gerais do serviço público quanto a compras, finanças e pessoal. Mesmo premido entre esses dois marcos, o Instituto consolidou sua estrutura administrativa, base de sustentação que se verificou mais tarde como fundamental ao crescimento que apresentaria no futuro.

Em meados da década de 90, por causa de uma grave crise institucional, motivada pela queda abrupta de seus indicadores de qualidade e produtividade, e diante do desafio de implementar as operações industriais do Centro de Processamento Final de Imunobiológicos (CPFI), Bio-Manguinhos deu partida a um projeto de desenvolvimento institucional, focalizando questões estruturais, organizativas e de gestão administrativa. Buscou analisar experiências bem-sucedidas na produção pública de vacinas no contexto mundial e, a partir de um projeto aprovado pelo CNPq e com apoio de consultores da Opas/OMS, profissionais de Bio-Manguinhos visitaram laboratórios públicos produtores de vacinas, localizados na Indonésia, África do Sul, México e EUA. Esses laboratórios foram selecionados por serem considerados de referência na produção pública de vacinas e, nessa pesquisa, foram coletados importantes subsídios para o desenho de um modelo organizacional adequado às atividades de Bio-Manguinhos.

O projeto foi levado adiante alguns anos depois, tendo importantes apoios políticos e técnicos de outros setores da Fundação, que permitiram o aprofundamento e justificção do modelo, culminando, em 1997, com a aprovação, pelo Conselho Deliberativo da Fiocruz, de um novo modelo de gestão para Bio-Manguinhos. O modelo estava baseado em quatro pilares:

- ▶ Bio-Manguinhos deveria atingir a situação de auto-sustentabilidade econômica em cinco anos; a partir de 1998, as atividades de produção não seriam financiadas

por intermédio dos recursos do tesouro, retendo, em contrapartida, a totalidade dos recursos provenientes da entrega de vacinas e reativos para diagnóstico ao MS e outros programas de saúde.

- ▶ As relações entre a Fiocruz e Bio-Manguinhos seriam reguladas por compromissos anuais de gestão, baseados no estabelecimento de responsabilidades mútuas, indicadores estratégicos e operacionais que permitissem à Fiocruz acompanhar o desempenho e as atividades centrais do Instituto.
- ▶ O diretor de Bio-Manguinhos não seria mais eleito pelos funcionários, conforme regra geral para as unidades técnicas da Fiocruz, mas sim recrutado no mercado e selecionado pelo presidente da Fiocruz segundo critérios estabelecidos pelo Conselho Superior de Administração da Unidade.
- ▶ Seria criado o Conselho Superior de Administração (CSA), órgão responsável pelas deliberações estratégicas e políticas do Instituto.

Embora esse novo modelo tenha sido desenhado para ser implantado a médio prazo, todos os pontos previstos foram implementados, assim como as metas qualitativas e quantitativas, que foram alcançadas antes do prazo previsto. Hoje, as atividades de produção são auto-sustentáveis e Bio-Manguinhos ainda retorna recursos à Fiocruz em patamares definidos no Termo Anual de Compromisso de Gestão.

O Instituto apresentou, na última década, um impressionante crescimento, sejam quais forem os critérios adotados. As atividades laboratoriais, predominantes nos primórdios do Instituto, não se comparam às complexas atividades industriais de Bio-Manguinhos. Essas atividades, inseridas em contexto de intensa e rápida evolução tecnológica, requerem outro patamar e mecanismos de gestão administrativa.

Em 2002, dando curso ao processo de reconversão institucional iniciado com a implantação do novo modelo de gestão e que ainda hoje faz parte da sua agenda, Bio-Manguinhos reformou a sua estrutura organizacional, buscando maior funcionalidade e distribuição de responsabilidades, num esforço de adequação aos novos requisitos e desafios de manter-se como instituição pública, com finalidades igualmente públicas, cujas atividades, no entanto, devem se dar em níveis de produtividade, excelência econômica e operativa próprios do setor privado. Além disso, o orçamento da instituição é estruturado em projetos e atividades, em nível de departamento e setorial, correlacionados aos temas e objetivos estratégicos institucionais.

A nova estrutura organizacional da unidade contempla quatro áreas: produção; desenvolvimento tecnológico; qualidade e gestão.

A formulação política, administrativa e tecnológica da unidade é realizada pelo Diretor, executivo principal do Instituto, que é auxiliado em suas funções pelas assessorias de Planejamento, Gerência de Projetos, Clínica e Estudos Clínicos, Acompanhamento e Avaliação. Sob sua subordinação, opera a vice-diretoria de gestão e mercado, responsável pelas áreas de recursos humanos, finanças, compras, engenharia, manutenção e mercado, e a vice-diretoria de produção, responsável pelas atividades de produção da unidade.

Gestão de recursos humanos com ênfase na perspectiva aprendizado, crescimento e inovação

A gestão dos recursos humanos é, nesta nova fase, fator crítico das atividades de Bio-Manguinhos. Essa necessidade, pela excelência na administração de seus recursos, amplia a já existente tensão entre os requerimentos de uma indústria, premida pela necessidade constante de inovação e desenvolvimento de novos produtos, e os marcos regulatórios da administração pública. Para contornar esse obstáculo, o Instituto vem, proativamente, buscando alternativas, algumas heterodoxas, como terceirização de pessoal, para operar o maior complexo industrial de vacinas da América Latina dentro dos parâmetros de qualidade e produtividade colocados pelo setor.

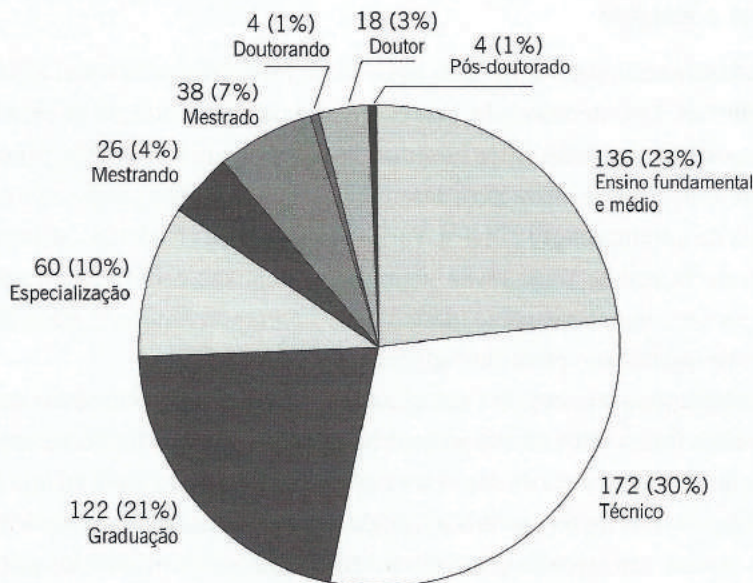
Bio-Manguinhos tem hoje em seu quadro muito menos funcionários do sistema Regime Jurídico Único (RJU) do que possuía há dez anos, embora tenha aumentado sua produção e faturamento mais de dez vezes nesse mesmo período. Essa lacuna de profissionais e funcionários foi preenchida à medida das necessidades de crescimento e, atualmente, somente um terço de seu efetivo é composto por funcionários públicos; os demais são funcionários terceirizados ou por contratos de serviços.

A complexidade tecnológica e de gestão de Bio-Manguinhos vem aumentando a necessidade de se buscarem recursos humanos especializados, mas, nesta área específica, são inexistentes, pois apenas o Instituto Butantan e Bio-Manguinhos têm produção de vacinas para uso humano em escala industrial. Por esse motivo, vêm-se investindo crescentes volumes de recursos na formação e atualização dos recursos humanos, sem diferenciação ou discriminação de vínculos, reconhecendo-se que uma melhor qualificação de pessoal é de fundamental importância para o futuro institucional.

Foi estruturado e organizado em 2002, dentro da própria unidade, um curso de Mestrado Profissional em Tecnologia de Imunobiológicos, em colaboração com o Instituto Oswaldo Cruz; curso este já aprovado pela Capes. Além disso, vários profissionais estão cursando especialização, mestrado e doutorado em suas áreas de atuação. No Gráfico 1, é apresentada a situação atual de qualificação dos funcionários de Bio-Manguinhos, e pode-se observar a presença de um significativo número de profissionais com cursos de mestrado (64 – 11% da força de trabalho, entre concluídos e por concluir), doutorado (22 – 4% da força de trabalho, entre os concluídos e por concluir) e pós-doutorado (4 profissionais). Em se tratando de uma instituição majoritariamente voltada para atividade fabril, a presença de um contingente enorme de profissionais com pós-graduação confere maior segurança e confiabilidade nas atividades desenvolvidas atualmente e no futuro institucional.

A política de renovação de pessoal é atendida por um programa de sucessão gerencial que alcança todos os níveis de supervisão e gerência e tem o objetivo principal de evitar descontinuidade das atividades causada por saída de profissionais experientados. Outro programa destinado à formação de técnicos e profissionais multifuncionais tem como objetivo desenvolver o potencial existente em cada funcionário em áreas distintas, permitindo fortalecer a base de conhecimentos de todo o quadro de pessoal.

Gráfico 1 – Perfil educacional dos funcionários de Bio-Manguinhos*



* Total de funcionários = 580 (100%)

Gestão de compras, engenharia e manutenção, com ênfase na perspectiva processos internos

Nas atividades de compras, nacionais e internacionais, não são poucas as dificuldades e inflexibilidades impostas pela Lei 8.666. De toda a sorte, muito tem sido feito no desenvolvimento de novos fornecedores e, mais recentemente, têm-se dirigido recursos e prioridade para a certificação de fornecedores. A redução de itens de estoque e mudança na concepção de almoxarifado, de área de estocagem para área de distribuição, são prioridades atuais e vêm sendo gradativamente implementadas, realizando-se a sintonia fina entre as atividades de Planejamento e Controle da Produção (PCP) e suprimentos. Essa estratégia, no entanto, precisa ser sustentada por um fluxo de caixa firme que permita boas negociações, de preços, qualidade e prazos, baseadas na relação de confiança entre cliente e fornecedor.

Um dos mais agudos problemas enfrentados por Bio-Manguinhos se deu na passagem da condição de laboratório para indústria. Estruturar um departamento de engenharia e manutenção industrial se colocava como uma exigência. Com apenas três engenheiros em seus quadros, o Instituto fomentou e apoiou a formação de uma cooperativa de engenheiros, muitos deles prestadores de serviços, envolvidos com o projeto industrial de Bio-Manguinhos desde a sua concepção. Hoje, a cooperativa é a principal fornecedora de serviços nesse campo para a unidade.

Gestão de mercado com ênfase na perspectiva clientes

Em 1997 foi criada uma área de comercialização, incumbida de restabelecer boas relações com os principais clientes, maculadas, principalmente, pela crise de confiabilidade provocada pelos problemas que se sucederam nos inícios dos anos 90. Com a

certificação de Bio-Manguinhos, em 1999, pela OMS, como produtor e fornecedor internacional da vacina contra a febre amarela, essa unidade comercial foi ampliada e, a partir de então, vem cumprindo importante papel na consolidação da posição de Bio-Manguinhos como principal fornecedor dessa vacina para a Opas/OMS, Unicef e OMS.

Gestão de projetos biotecnológicos com ênfase na perspectiva processos internos

As atividades de desenvolvimento tecnológico sempre ocuparam espaço importante em Bio-Manguinhos, e essa é uma das razões da alta qualidade das vacinas produzidas no Instituto. Inúmeros projetos de inovação incremental forneceram informações e dados para melhoria dos processos de produção, termoestabilidade das vacinas, metodologias de controle de qualidade, cuja lista é apresentada no Anexo 1.

Três desses projetos incrementais resultaram em grande impacto e extrapolaram a instituição:

- ▶ a nova formulação potenciada do tipo 3, da vacina contra a poliomielite, que foi adotada pelo PNI e serviu para conseguir a erradicação dessa virose do país em 1987; posteriormente foi adotada pela Opas/OMS para toda a América e pela OMS para todos os países do mundo;
- ▶ melhoria da termoestabilidade da vacina contra o sarampo (cepa Biken 70), que foi utilizada largamente no país, contribuindo para erradicar a virose;
- ▶ melhoria dos processos de produção e desenvolvimento de apresentação em menor dose da vacina contra a febre amarela, atividade que recebeu a certificação de BPF da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e da OMS, em 2001; desde então, Bio-Manguinhos forneceu essa vacina para mais de quarenta países.

Com a finalidade de conseguir maior efetividade e melhores resultados dos investimentos realizados em projetos de inovação tecnológica, Bio-Manguinhos decidiu aperfeiçoar os processos internos de inovação tecnológica e organizou um grupo de gestão de projetos biotecnológicos. Atualmente, todas as atividades de inovação tecnológica de produtos, desenvolvimento de novas metodologias de produção e controle de qualidade, os estudos pré-clínicos e de campo, são organizadas em forma de projetos, com detalhamento de todas as atividades, cronogramas e orçamentos, e que deve estar contemplado no Planejamento Estratégico. Desta forma, a expectativa é permitir um melhor acompanhamento, monitoração, avaliação de diferentes projetos em desenvolvimento em Bio-Manguinhos.

Para que Bio-Manguinhos atinja um padrão de competitividade tecnológica e econômica internacional, faz-se necessária a superação da expectativa dos clientes, dentro dos prazos definidos, dos padrões de qualidade e usando os recursos de forma otimizada. Principalmente por estar inserido em uma área eminentemente tecnológica, a sobrevivência de Bio-Manguinhos depende de sua agilidade e competência para alcançar melhores resultados. Nessa área, a garantia do sucesso não está apenas em seguir à risca as modernas teorias de administração, mas também na habilidade e versatilidade para gerenciar temas pouco difundidos.

O gerenciamento de projetos pode identificar e controlar as limitações inerentes a cada atividade com vistas a proporcionar um foco em prioridades e objetivos para que a

comunicação, a coordenação e o controle sejam eficientes. Pode, ainda, fortalecer a atividade de planejamento, promover uma melhor administração de mudanças e atuar nos processos decisórios. Garante, portanto, um maior número de projetos bem-sucedidos em virtude da melhoria no desempenho, do aumento da eficiência e da eficácia.

Em Bio-Manguinhos, os projetos estão institucionalizados de acordo com os objetivos estratégicos e os temas definidos em cada perspectiva do mapa estratégico (Figura 1) da unidade, destacando-se o tema tecnologia estratégica, que enfoca desenvolvimento tecnológico, transferência de tecnologia, alianças estratégicas, infra-estrutura tecnológica e tecnologia proprietária. Além disso, os projetos são selecionados conforme os seguintes critérios: existência de demanda por parte do MS; estágio do desenvolvimento tecnológico; existência da capacidade e projeção tecnológica para chegar ao produto; estudo da viabilidade tecnológica (inclusive para utilização) e econômica; capacidade de gerenciamento e financiamento.

Esses projetos estão estruturados de maneira a atender prioritariamente o desenvolvimento de vacinas, reativos para diagnóstico e biofármacos, alinhados com as demandas e programas do MS, referentes a doenças de alto impacto em saúde pública como malária, leishmaniose, dengue, Aids e biofármacos de interesse.

Os projetos de inovação tecnológica são organizados levando-se em conta o respectivo estágio de desenvolvimento, possibilidade de alcance das metas estabelecidas, sendo, nessa perspectiva, considerada fundamental a busca de resultados de produtos. Os projetos organizam-se em quatro fases – preparação, estruturação, desenvolvimento e encerramento –, determinadas a partir da cadeia de definições de atividades que originam a pesquisa, e a finalizam em um produto para o mercado. As fases exigem um gerenciamento específico, dentro de um controle institucional, que objetiva a conclusão pragmática do projeto.

Essa administração é feita pela Gerência de Projetos, constituída por uma equipe que utiliza os conceitos básicos de gerenciamento do Project Management Institute (PMBOK Guide, 2004), com o objetivo de planejar, acompanhar, apoiar e avaliar os projetos, com ampla participação de todos os envolvidos, de acordo com as seguintes atividades principais: a) seleção dos projetos prioritários a partir de critérios pré-definidos; b) registro institucional dos projetos; c) elaboração do planejamento dos projetos, incluindo cronograma físico-financeiro; d) acompanhamento dos projetos mediante análises periódicas de viabilidade técnico-econômica, identificando os pontos críticos e garantindo o desenvolvimento dentro da regulamentação específica para cada produto; e) elaboração de dossiês tecnológicos padronizados visando ao registro dos produtos; f) gestão de parcerias institucionais e empresariais; g) captação de recursos externos para financiamento de projetos prioritários.

No Anexo 3, estão listados os principais projetos de inovação tecnológica, na área de vacinas, conduzidos e coordenados pelo grupo de Gestão de Projetos.

ENTREGA DE VACINAS AO PNI

A entrega de vacinas expressa o resultado numérico final da atividade produtiva. Do início de uma produção até a entrega ao cliente final, que no caso de Bio-Manguinhos é o PNI, leva até seis meses. A série histórica de entrega de vacinas dos últimos 17 anos – 1987

a 2003 – aponta as variações dos quantitativos de entrega de vacinas por Bio-Manguinhos ao MS ocorridas nesse período e explicita as causas dessas variações (Tabela 1):

- ▶ As produções das vacinas contra cólera e febre tifóide foram interrompidas respectivamente em 1992 e 1993, por solicitação do PNI.
- ▶ As vacinas contra a meningite meningocócica, sorogrupos A e C. A produção destas vacinas, com os dois sorogrupos, teve início em 1976 e se estendeu até 1990. A partir de 1990 até 1996, foi produzido apenas o sorogrupo C, pela ausência de sorogrupo A no país. Em 1991, foram observadas algumas reações adversas compatíveis com a vacinação na região de Campinas e a produção dessa vacina foi temporariamente suspensa em 1997, sendo retomada em 2000, com produção da vacina com sorogrupos A e C.
- ▶ A análise dos números totais anuais mostra que, em alguns anos (1988, 1992, 1996), houve menor entrega de vacinas, devido a quebras de produção.
- ▶ A vacina contra o sarampo em apresentação de 20 doses foi substituída pela apresentação de cinco doses em 1991. Houve problemas de produção em 1992 e quase nenhuma produção em 1993, também decorrente de quebras de produção.
- ▶ O laboratório da vacina contra poliomielite teve que interromper suas atividades de 1990 a 1993, por causa de um incêndio que destruiu as suas instalações. Retomou suas atividades em 1997, normalizando suas operações, atingindo um recorde de produção em 2002, com mais de 64 milhões de doses, representando mais do que o dobro da sua capacidade nominal de produção.
- ▶ A vacina contra a febre amarela em apresentação de 50 doses foi, a partir de 2000, gradativamente substituída pela de cinco doses. É importante registrar que, em virtude da infestação da maioria das regiões geográficas do país pelo vetor urbano da febre amarela, o *Aedes aegypti*, o PNI solicitou, em 1999, a produção de 100 milhões de doses da vacina contra a febre amarela. Bio-Manguinhos dobrou a linha de produção de concentrado viral, implantou regime excepcional de trabalho, sem feriados e finais de semana, e conseguiu produzir o concentrado em quantidade suficiente para 100 milhões de doses. Contudo, no terceiro trimestre daquele ano, o PNI solicitou que o quantitativo de doses fosse diminuído, pois o estoque de vacinas já era suficiente para fazer frente a qualquer ameaça de reurbanização da virose; ainda em 1999, foram entregues 65 milhões de doses, um número recorde de vacinas.
- ▶ Os quantitativos em doses produzidos em 1996 foram significativamente baixos, em decorrência de várias dificuldades operacionais de grande magnitude que culminaram em uma crise institucional, no bojo da qual foram iniciadas discussões para mudança de formas de gestão que ocorreram em 1997. Desde então, com a introdução de novas sistemáticas de trabalho, houve gradativa melhora de desempenho das atividades produtivas. Os números ainda variam para menos, como em 2001, mas os motivos são a existência de grande estoque de vacinas e a mudança gradativa da apresentação da vacina contra a febre amarela de 50 doses para cinco – em menor apresentação, menor desperdício no campo e menor solicitação do produto pelo MS.

Tabela 1 – Série histórica de fornecimento de vacinas ao Ministério da Saúde – 1987-2003. Bio-Manguinhos/Fiocruz (em 1.000 doses)

Vacinas	Apres.	1987	1988	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	
Febre amarela	50 d	28.000	5.000	10.000	6.000	17.994	8.800	18.239	20.077	7.979	10.080	24.402	53.440	65.000	32.387	9.284	2.884	0	
Febre amarela	05 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.051	1.173	19.141	29.120	
Meningite <i>N. meningitidis</i> sorogrupos A/C	50 d	1.205	3.000	3.000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	500	0	488	0	
Meningite <i>N. meningitidis</i> sorogrupos C	50 d	-	-	-	4.000	8.389	1.280	5.571	4.384	4.218	1.253	0	0	0	0	0	0	0	0
Cólera	40 d	50	50	50	50	23	0	0	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Febre tifóide	40 d	50	100	100	120	74	94	68	70	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Poliomielite (oral trivalente)	25 d	3.903	3.509	5.765	0	0	0	0	1.818	8.945	0	20.688	47.339	41.131	18.968	24.117	64.194	32.163	
Sarampo	05 d	12.500	5.783	11.840	15.163	6.208	2.298	205	5.544	6.697	3.700	6.054	5.053	5.900	7.500	10.000	3.694	0	
Sarampo	20 d	8.054	0	2.000	1.186	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Hib	05 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7.500	14.577	7.867	2.066	1	
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b	05 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22.174	8.007	
Hib/DTP (tetraivalente)	05 d	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
TOTAL		53.762	17.442	32.755	26.519	32.688	12.472	24.083	32.793	27.839	15.033	51.144	105.832	119.531	79.983	52.441	114.641	69.291	

Fonte: ASSPO – Assessoria de Planejamento e Organização/Bio-Manguinhos.

► Em 1999, Bio-Manguinhos iniciou o fornecimento da vacina contra *Haemophilus influenzae*, tipo b (Hib), resultante do acordo de transferência de tecnologia estabelecido com o laboratório GlaxoSmithKline (GSK), e, a partir de 2002, ela passou a compor a vacina tetravalente – DTP+Hib. A DTP, que é líquida, é utilizada para reconstituir a vacina Hib, que é liofilizada; dessa forma, a criança recebe quatro antígenos protetores em uma só aplicação. A DTP é fornecida pelo Instituto Butantan em forma concentrada e Bio-Manguinhos realiza a formulação, envase e empacota com a Hib.

No ano de 2003, Bio-Manguinhos produziu toda a quantidade da vacina Hib de que se precisava para compor a vacina tetravalente (DTP+Hib), porém, como houve quebra de produção da vacina DTP pelo Instituto Butantan, a entrega ficou abaixo da necessidade.

Os números da série histórica apresentada na Tabela 1 devem ser analisados no contexto do quadro epidemiológico e tecnológico do país. Indicam a evolução qualitativa e quantitativa da produção de vacinas em Bio-Manguinhos. As vacinas, como febre tifóide e cólera, que eram utilizadas depois das inundações, mas que não eram eficazes, deixaram de ser produzidas. Os números indicam a busca pela escala de produção – essencial para diminuir os altos custos fixos – e as apresentações das vacinas buscam contemplar as necessidades do campo. Foram incorporadas novas vacinas de tecnologia mais complexa, com valor agregado maior, significando expressiva economia em divisas para o país.

Nos anos recentes, as respostas adequadas à demanda do PNI, com entregas oportunas dos compromissos assumidos, vêm possibilitando melhorar e aumentar a confiabilidade das atividades e produto final de Bio-Manguinhos.

INDICADORES DAS ATIVIDADES DE BIO-MANGUINHOS – 1997-2003

A análise do quadro de indicadores (Anexo 2) de Bio-Manguinhos permite concluir que houve melhorias de desempenho quando medido por diferentes indicadores, que virão expostos a seguir.

Além da variação de números de doses de vacinas entregues para o PNI, já comentada e explicada anteriormente, o indicador percentual de custo de pessoal em relação à receita líquida mostra uma evolução excepcional: em 1997, o percentual foi de 77%, no ano seguinte baixou para 43% e nos anos subseqüentes ficaram abaixo de 15%, o que é altamente satisfatório. A melhoria desse indicador se deveu ao início do fornecimento da vacina Hib, um produto de alto valor agregado.

O indicador faturamento líquido por empregado também mostra uma evolução altamente positiva, a partir de 1998, quando se iniciou a entrega da vacina Hib. Os resultados crescentes a partir do ano 2000 significam que está havendo maior efetividade das operações, menores perdas operacionais e que, proporcionalmente aos anos anteriores, um menor número de funcionários vem obtendo os mesmos resultados.

O índice de desenvolvimento de recursos humanos, medido pelo número de cursos de treinamento pelo universo de funcionários, mostra tendência de crescimento – em 2003 foi muito maior do que a soma dos dois anos anteriores –, demonstrando a preocupação institucional com a qualificação dos seus funcionários.

O índice de P&D tem tendência de crescimento; nos últimos sete anos, foram lançados 16 novos produtos, sendo 13 reativos para diagnóstico laboratorial e três novas vacinas (contra febre amarela em apresentação de cinco doses; Hib e a vacina tetravalente), que são números muito positivos.

A taxa de acidentes de trabalho, medida a partir de 1999, ainda se mantém estável. Existe um trabalho sistemático e ativo do grupo de segurança de trabalho, que deve apresentar resultados positivos, devendo diminuir a taxa de acidentes nos anos vindouros.

CONCLUSÕES

A evolução de Bio-Manguinhos vem se procedendo de tal modo que possa enfrentar os desafios para atender as novas demandas geradas pelo quadro epidemiológico nacional e os avanços científicos e tecnológicos da área. Os investimentos necessários para dotar o Instituto de adequada infra-estrutura laboratorial e de apoio vêm sendo realizados pelo governo federal. Internamente, as avaliações e indicadores diversos indicam que o modelo de gestão implementado desde 1997, com fortalecimento da gestão em todos os níveis, melhoria do perfil de qualificação do pessoal, desenvolvimento do plano estratégico, tem propiciado impacto positivo para Bio-Manguinhos.

Assim, pode-se afirmar que:

- ▶ existe confiança dos setores do governo federal na capacidade de resposta de Bio-Manguinhos, pelos resultados já demonstrados;
- ▶ a credibilidade da população foi, igualmente, conquistada, havendo a percepção de que a qualidade dos produtos produzidos por Bio-Manguinhos é similar à daqueles produzidos pelas multinacionais;
- ▶ as premissas básicas de auto-sustentabilidade econômica das atividades produtivas foram alcançadas;
- ▶ as incorporações de novas tecnologias de produção via transferência de tecnologia de novos produtos de alto valor agregado têm contribuído para melhorar o desempenho institucional;
- ▶ a criação do grupo de gestão de projetos biotecnológicos está fortalecendo as atividades de desenvolvimento tecnológico e permite vislumbrar o desenvolvimento autóctone de importantes vacinas e de novos reativos para diagnóstico laboratorial em futuro próximo;
- ▶ a inovação tecnológica tem necessidade de um laboratório de protótipos, cujas instalações devem cumprir as normas de BPF;
- ▶ os importantes investimentos que estão sendo realizados nas novas instalações laboratoriais, cumprindo as normas de BPF, permitirão consolidar as atividades de produção de novas vacinas, como a tríplice viral;
- ▶ os recursos humanos estão sendo qualificados para os desafios das próximas décadas.

O novo programa de desenvolvimento de vacinas organizado pela presidência da Fiocruz, o Programa de Desenvolvimento Tecnológico de Insumos para Saúde (PDTIS), deverá aportar importantes tecnologias para Bio-Manguinhos. Além disso, parece muito

mais clara a intenção do governo federal de investir na inovação tecnológica de vacinas, em virtude, especialmente, das discussões sobre Inovação Tecnológica de Insumos para a Saúde, organizadas pela presidência da Fundação.

Finalmente, mas não menos importante: as atividades desenvolvidas por Bio-Manguinhos são estratégicas para o país, e é necessário dotar o Instituto de instrumentos legais que flexibilizem a administração de suas atividades, hoje uma importante indústria de produção de vacinas para uso humano e reativos para diagnóstico laboratorial.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AZEVEDO, N. *Ciência e tecnologia em saúde no Brasil: a biotecnologia na Fiocruz*, 2000. Tese de Doutorado, Rio de Janeiro: Instituto Universitário de Pesquisas do Rio de Janeiro.
- BENCHIMOL, J. L. Manguinhos. In: BENCHIMOL, J. L. (Org.) *Febre Amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos-Editora Fiocruz, 2001a.
- BENCHIMOL, J. L. O Programa Nacional de Auto-Suficiência em Imunobiológicos. In: BENCHIMOL, J. L. (Org.) *Febre Amarela: a doença e a vacina, uma história inacabada*. Rio de Janeiro: Bio-Manguinhos-Editora Fiocruz, 2001b.
- BRASIL. Ministério da Saúde. *Relatório Anual de Atividades, Bio-Manguinhos – Instituto de Tecnologia em Imunobiológicos*. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz/MS, 2001.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). *Boas práticas de fabricação medicamentos*. RDC 210. Brasília, DOU 14/08/2003.
- HOMMA, A.; DI FABIO, J. L. & DE QUADROS, C. Los laboratorios públicos productores de vacunas: el nuevo paradigma. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 4:223-232, 1998.
- WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). *Good manufacturing practices for pharmaceutical products*. Technical Report Series, n. 823, annex 1. Geneva: WHO, 1992.
- HOMMA, A. et al. Desenvolvimento tecnológico: o elo deficiente na inovação tecnológica de vacinas no Brasil. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10:671-696, 2003.
- KAPLAN, R. *The Balanced Scorecard*. Boston: Harvard Business School Press, 1996.
- PATRIARCA, P. A. et al. Randomised trial of alternative formulations of oral poliovaccine in Brazil. *Lancet*, 27(1): 429-433, 1988.
- PMBOK GUIDE. *A Guide to the Project Management Body of Knowledge*. 3.ed. International Institute of learning, Inc., 2004.
- PORTER, M. E. *Vantagem Competitiva*. Tradução de Elizabeth M. P. Braga. Rio de Janeiro: Campus, 1989.
- SCHTZMAYR, H. G. et al. Erradicação da poliomielite no Brasil: a contribuição da Fundação Oswaldo Cruz. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 9:11-24, 2002.
- TEMPORÃO, J. G. O Programa Nacional de Imunização (PNI): origens e desenvolvimento. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*, 10:601-617, 2003.

ANEXO 1 – INOVAÇÃO INCREMENTAL DE VACINAS

1. Estudo de imunogenicidade da vacina contra o sarampo, cepa CAM 70, produzida no Brasil. Concluído em 1981.
2. Desenvolvimento da metodologia de controle de qualidade da vacina contra a febre amarela em cultura de células. Concluído em 1982.
3. Desenvolvimento de um novo termoestabilizador da vacina contra a poliomielite, de vírus vivos atenuados. Concluído em 1984.
4. Desenvolvimento de um novo termoestabilizador da vacina contra a febre amarela. Concluído em 1985.
5. Desenvolvimento da metodologia de controle de qualidade da vacina contra a febre amarela em cultura de células. Concluído em 1985.
6. Desenvolvimento de uma nova formulação da vacina contra a poliomielite, com o componente tipo 3, potenciada. Concluído em 1986.
7. Desenvolvimento de um novo termoestabilizador da vacina contra o sarampo. Concluído em 1994.
8. Desenvolvimento de um novo ciclo de liofilização da vacina contra o sarampo. Concluído em 1994.
9. Desenvolvimento de tecnologias de produção da vacina contra a febre amarela em Cultura de Células Fibroblásticas de Pinto. Concluído em 1995.
10. Desenvolvimento de tecnologias de produção da vacina contra o sarampo em garrafas *roller*. Concluído em 1997.
11. Estudo de campo da vacina contra o sarampo, cepa CAM 70, para definição de dosagem da vacina. Concluído 1997.
12. Aperfeiçoamento do processo de produção da vacina contra a febre amarela, etapa de obtenção da suspensão viral. Concluído em 1998.
13. Desenvolvimento de tecnologias de formulação e liofilização para apresentação da vacina contra a febre amarela em cinco doses. Concluído em 1999.
14. Padronização de técnicas de controle de qualidade de endotoxina e ovoalbumina da vacina contra a febre amarela. Concluído em 1999.
15. Padronização de técnicas de identificação e determinação de polissacarídeo livre por método Elisa. Concluído em 1999.
16. Padronização de técnicas de controle de qualidade de leucose aviária em Elisa. Concluído em 2000.
17. Padronização de técnicas de determinação de polissacarídeos por cromatografia líquida da vacina contra *Haemophilus influenzae*, tipo B. Concluído em 1999.
18. Padronização de técnicas de determinação de peso molecular de polissacarídeos de *Haemophilus influenzae*, tipo b. Concluído em 1999.
19. Padronização de metodologias de controle de qualidade *in vitro* da vacina DTP. Concluído em 2000.

20. Desenvolvimento da vacina tetravalente DTP+Hib: estudos clínicos de imunogenicidade. Concluído em 2000.
21. Padronização de técnicas de TOC para controle de qualidade de águas purificadas. Concluído em 2001.
22. Estudo de imunogenicidade da cepa Matsuura, vacina contra a rubéola. Concluído em 2001.
23. Estabelecimento de um novo lote-semente para produção da vacina contra a febre amarela. Concluído em 2001.
24. Padronização de técnicas de TOC para controle de qualidade de águas purificadas. Concluído em 2001.

ANEXO 2 – INDICADORES ESTRATÉGICOS DO MAPA ESTRATÉGICO DE BIO-MANGUINHOS

Perspectiva	Indicador	Periodicidade	Fórmula
Cliente	1- Índice de atendimento da demanda pública	anual	$(2x \text{ participação no mercado público nacional de vacinas} + 2x \text{ participação no mercado público de reativos} + \text{ participação de vacinas combinadas})/5$
	2 - Participação no mercado público nacional de vacinas	anual	$(\text{vacinas fornecidas à Funasa/vacinas humanas adquiridas pela Funasa}) \times 100$
	3 - Participação no mercado público nacional de reativos	anual	$(\text{total de reações entregues por BM}/\text{total de reações adquiridas pela rede pública}) \times 100$
	4 - Participação de vacinas combinadas	anual	$(\text{doses de vacinas combinadas entregues}/\text{total das doses de vacinas combinadas adquiridas pelo PNI}) \times 100$
	5 - Índice de qualidade e confiabilidade de entrega	trimestral	$(4x \text{ entregas no prazo dos compromissos assumidos} + 1x \text{ entregas no prazo das demandas extraordinárias} + 2x \text{ entregas sem reclamações} + 3x \text{ índice de devoluções/reposições})/10$
	6 - Entregas no prazo dos compromissos assumidos	trimestral	$(\text{entregas no prazo}/\text{total de pedidos-compromisso}) \times 100$
	7 - Entregas no prazo das demandas extraordinárias	trimestral	$(\text{demandas extraordinárias aceitas entregues no prazo}/\text{demandas extraordinárias aceitas total}) \times 100$
	8 - Entregas sem reclamações	trimestral	$(\text{total lotes entregues sem reclamações procedentes}/\text{total dos lotes entregues}) \times 100$
	9 - Índice de entregas sem devoluções	trimestral	$(\text{produtos entregues sem devolução}/\text{total produtos entregues}) \times 100$
	10 - Indicador de imagem (PQSP)	anual	Somatório critérios PQSP (Programa de Qualidade no Serviço Público)
	11 - Índice global de satisfação do cliente	semestral	Pesquisa de satisfação
Responsabilidade financeira	1- Taxa de aumento da receita	anual	$(\text{receita ano vigente}/\text{receita ano anterior}) \times 100$
	2 - Percentual receita novos clientes	anual	$(\text{receita c}/\text{novos clientes}/\text{receita total})$
	3 - Percentual receita novos produtos	anual	$(\text{receita c}/\text{novos produtos}/\text{receita total})$
	4 - Custo total/receita	anual	$\text{total despesas}/\text{custeio}/\text{receita}$
	5 - Taxa de utilização da capacidade de produção	trimestral	$(\text{frascos liofilizados}/\text{capacidade instalada de liofilização} - \text{em frascos}) \times 100$
Processos internos	1- Excelência na gestão de suprimentos	trimestral	$(\% \text{ prazo médio} + \% \text{ fornec. pré-qualificados} + \% \text{ pontos obtidos critério processos internos} - \text{fornecedores} - \text{Programa de Qualidade do Governo Federal})/3$ a definir
	2 - Prazo médio processamento de compras	trimestral	$(\text{total de materiais pré-qualificados}/\text{total de materiais da produção}) \times 100$
	3 - Percentual fornecedores pré-qualificados	trimestral	$(\text{pontos fortes}/\text{pontos totais no Programa de Qualidade do Governo Federal} - \text{critério processos internos} - \text{fornecedores}) \times 100$
	4 - Gestão de fornecedores	anual	

ANEXO 2 – INDICADORES ESTRATÉGICOS DO MAPA ESTRATÉGICO DE BIOMANGUINHOS (continuação)

Perspectiva	Indicador	Periodicidade	Fórmula	
Processos internos	5 - Certificação de processos	anual	processos certificados BPF/total de processos definidos para certificação	
	6 - Índice de excelência de processos	anual	(% avaliação na gestão de proc. finalísticos + % avaliação na gestão de proc. De apoio)/2	
	7 - Índice de excelência de gestão	anual	(% avaliação no sistema de liderança + % avaliação na formulação das estratégias + % avaliação no desdobramentos das estratégias)/3	
	8 - Aproveitamento de produção	trimestral	(% vacinas aprovadas + % diluentes aprovados + % conc. vacinal aprovado)/3	
	9 - Aprovação de vacinas	trimestral	lotes vacinas aprovadas/lotes vacinas envasadas	
	10 - Aprovação de concentrados vacinais	trimestral	vol. de concentrados vacinais aprovados/vol. de concentrados programados no início da produção	
	11 - Aprovação de diluentes	trimestral	lotes diluentes aprovados/lotes diluentes envasados	
	12 - Aprovação de reativos	trimestral	reações aprovadas/reações programadas no início da produção	
	13 - Percentual repasse de convênio	trimestral	receita convênio realizado/receita de produto entregue do conv. ano	
	14 - Índice de falhas de operação e/ou manutenção	trimestral	hora máquina parada/horas de parada de produção por falta de máquina operando	
	15 - Taxa de frequência de acidentes c/afastamento	mensal	(n. acidentados c/afast. x 1.000.000/homens-horas exposição ao risco) x 100	
	16 - Índice de gravidade	mensal	(n. dias perdidos x 1.000/homem-horas exposição ao risco)	
	17 - Investimento em infra-estrutura 2003/2005	anual	Somatório na rubrica capital em todos os centros de custos, exceto P&D	
	18 - Investimento em P&D 2003/2005	anual	somatório dos gastos na rubrica capital dos custos P&D + gastos transferência de tecnologia + gastos em projetos especiais de P&D realizados	
	19 - Investimento em P&D/Receita	anual	(investimento em P&D/receita com entrega de produtos e serviços para terceiros)	
	20 - Índice de alinhamento em P&D	semestral	n. workshops integradores – P&D e planejamento estratégico	
	21 - Distribuição de recursos para P&D	trimestral	Desvio da distribuição de recursos para P&D	
	Aprendizado, crescimento e inovação	1 - Índice de satisfação do funcionário	mensal	(2x índice de absentismo + índice de rotatividade)/3
		2 - Índice de rotatividade por iniciativa do funcionário	mensal	$(D + T)/N \times 100^*$
		3 - Índice de absentismo	mensal	(total de horas perdidas/total de horas de trabalho) x 100

ANEXO 2 – INDICADORES ESTRATÉGICOS DO MAPA ESTRATÉGICO DE BIO-MANGUINHOS (continuação)

Perspectiva	Indicador	Periodicidade	Fórmula
Aprendizado, crescimento e inovação	4 - Índice de desenvolvimento gerencial	mensal	(horas investidas em desenv. gerencial/horas totais investidas em treinamento) x 100
	5 - Índice de treinamento <i>on the job</i>	mensal	(n. funcionários treinados OJT/Nº de funcionários total nas áreas de abrangência do programa OJT) x 100
	6 - Índice de qualificação da força de trabalho	mensal	D + M + E/total da força de trabalho
	7 - Índice de qualificação da força de trabalho (áreas-fim)	mensal	D + M + E (nas áreas fim)/total da força de trabalho (nas áreas-fim)
	8 - Índice de qualificação da força de trabalho (cargos de gestão)	mensal	D + M + E (em cargos de gestão)/total da força de trabalho (em cargos de gestão)
	9 - Índice de desenvolvimento em recursos humanos	mensal	horas investidas em capacitação e treinamento/total de horas da força de trabalho

* D = Número de pedidos de demissões do período considerado
 T = Transferências por pedido do servidor no período considerado
 N = Número de empregados no início do mês

ANEXO 3 – PROJETOS DE DESENVOLVIMENTO TECNOLÓGICO DE VACINAS

- ▶ Bacterianas:
 - ▶ vacina aprimorada contra *N. meningitidis*, sorogrupo B;
 - ▶ vacina C, *N. meningitidis*, sorogrupo C, conjugada;
 - ▶ vacina combinada de *N. meningitidis*, sorogrupo B e C conjugada;
 - ▶ otimização de processos de cultivo de *N. meningitidis* sorogrupos A, C, Y, W135 em biorreatores;
 - ▶ otimização de processos fermentativos para obtenção de polissacarídeos pneumocócicos;
 - ▶ vacina heptavalente conjugada contra pneumococos.
- ▶ Virais:
 - ▶ vacinas inativadas contra a febre amarela e poliomielite;
 - ▶ vacina quimera: vírus amarílico vacinal 17D e dengue;
 - ▶ vacina quimera: vírus amarílico vacinal 17D e *Plasmodium*;
 - ▶ vacina contra febre amarela, apresentação 1 e 10 doses;
 - ▶ avaliação do vírus da caxumba, cepa Jeryl Lynn para a produção de um lote somente visando à tríplice viral;
 - ▶ vacina contra a febre amarela em CEF (cultura de fibroblasto de embrião de galinha);
 - ▶ expressão e purificação de proteínas do rotavírus, astrovírus e adenovírus: aplicação no desenvolvimento de um Elisa para detecção em amostras fecais;
 - ▶ caracterização de anticorpos monoclonais contra o vírus da hepatite B (anti-HBs): utilização no diagnóstico e no estabelecimento de metodologias de humanização;
 - ▶ caracterização genômica e biológica do vírus do sarampo cepa vacinal CAM-70 e padronização de metodologias de expressão e purificação de proteínas do sarampo.
- ▶ Tecnologia recombinante:
 - ▶ melhoramento da vacina BCG subcepa Moreau;
 - ▶ subprojeto 1: avaliação das ORFs da região RD16 e RD1 e reintrodução seletiva de genes no BCG;
 - ▶ subprojeto 2: desenvolvimento e avaliação preliminar do BCG recombinante expressando listeriolisina como uma alternativa para a vacina contra a tuberculose;
 - ▶ avaliação do potencial protetor do BCG recombinante (BCGr) expressando o fragmento B da toxina diftérica;
 - ▶ vacina recombinante contra leptospirose humana;
 - ▶ protótipo vacinal BCG recombinante *pertussis*;
 - ▶ produção e purificação em grande escala das proteínas recombinantes não estruturais NS1 e NS3 do vírus da dengue em *Pichia pastoris*;
 - ▶ produção e purificação em grande escala do fragmento B da toxina diftérica (DTB) expressos em *E. coli*;
 - ▶ vacina recombinante contra leishmaniose.
- ▶ Tecnologia imunológica:
 - ▶ indução de óxido nítrico, proliferação linfocitária e produção de anticorpos no controle de qualidade da imunogenicidade da fração *pertussis* da vacina DTP;

- estudo colaborativo entre Bio-Manguinhos e Instituto Butantan para a padronização e validação de testes alternativos na determinação da imunogenicidade no controle de qualidade da vacina tríplice difteria-tétano-*pertussis* (DTP);
- cinética das respostas imunes inespecíficas e específicas na vacinação contra a febre amarela.